

PATENTE DE INVENCION

Ex. Cl. C 075 // A 61K
------------------------

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA ESTERIFICAR CORTICOSTEROIDES

4384731

*Solicitante:* VIICO, Sociedade de Productos Quimicos, Ltd, entidad portuguesa, y D. JOSE LUIS CARDOSO PEREIRA, de nacionalidad portuguesa, residentes ambos en: Estrada da Luz 132-8, LISBOA, Portugal.

La presente invención se relaciona con la esterificación de alcoholes mediante sustitución nucleofílica, utilizando nuevos reactivos y catalizadores, y en particular se relaciona con la esterificación de la función 21-hidroxilo de corticosteroides con compuestos que contienen

más de una función acídica. Estos ésteres, cuando se neutralizan las funciones acídicas libres con una base alcalina, proporcionan compuestos solubles en agua que poseen aplicaciones de gran utilidad en la industria farmacéutica. Muchas sales sódicas de tales ésteres ya son conocidas y se utilizan corrientemente.

Los procedimientos conocidos hasta el presente para obtener aquellos ésteres, están basados o bien en la esterificación directa del alcohol empleando una terc-amina y el anhídrido ácido o bien en la sustitución con la sal sódica del ácido después de proporcionar al alcohol un buen grupo caliente. Estos últimos grupos son en general aquellos que pueden formar ácidos fuertes tales como halógenos, sulfato y alquilsulfonatos.

El primer tipo de procedimientos son solamente realizados de un modo fácil con anhídridos internos tales como anhídrido succínico, y el segundo tipo de tales procedimientos solamente se efectúa convenientemente a partir de los ésteres 21-alquil- o fenil-sulfonatos. Sin embargo, en estos últimos casos se necesitan temperaturas elevadas, disolventes muy polares y largos tiempos de reacción, para obtener rendimientos que son solo aparentemente satisfactorios ya que los productos aislados necesitan frecuentemente de etapas de purificación laboriosas.

La presente invención está basada en la sustitución nucleofílica y representa una mejora en este tipo de reacciones, debido a que utiliza un grupo saliente más fuerte que los utilizados anteriormente (ácido triclorometanosulfónico) e incrementa simultáneamente la concentración del nucleófilo por adición de catalizadores adecuados.

El presente procedimiento se puede llevar a cabo a temperatura ambiente obteniéndose altos rendimientos de producto aislado y puro. Además, y en ciertos casos, el producto puede separarse limpiamente de la mezcla de reacción mediante una simple filtración de sus sales sódicas.

Las presentes ventajas son descritas de un modo más claro en los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Fosfato de prednisolona-21-disodio

A) Una suspensión de 400 mg de fosfato disódico y 0,2 ml de ácido fosfórico al 100 % en 20 ml de acetona seca, se agita a temperatura ambiente mientras se añaden 500 mg de tricolorometanosulfonato de prednisolona-21 en 10 ml de acetona y se deja de agitar durante 8 horas.

La mezcla resultante se concentra bajo vacío a la mitad del volumen y se añade, con agitación, a una mezcla preparada por separado y enfriada (5°C) de 30 ml de agua, 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 ml de diclorometano. El sólido formado es el éster puro monofosfato de prednisolona-21 y se puede separar por filtración, tras lo cual, se seca, se disuelve en 20 ml de metanol y se neutraliza a pH 8,5 con hidróxido sódico metanólico. La solución metanólica se puede precipitar en una mezcla de 50 ml de éter diisopropílico y 10 ml de diclorometano y los cristales micronizados obtenidos se separan en el filtro, se lavan con éter dietílico y se secan bajo vacío a 50°C, para producir 600 mg del compuesto del título, con una pureza superior al 99 %.

B) Se emplea la misma técnica que antes pero con la adición de 2 mg de yoduro sódico a la mezcla de reacción.

El procesado es idéntico, siendo también idéntico el rendimiento, pero el tiempo de reacción se reduce a 3 horas.

C) Se emplea la misma técnica que en A) pero con la adición, a la mezcla de reacción, de 1 mg de dibenzo- $\alpha$ , $\beta$ -1,4,7,10,13,16-hexaóxociclooctadecina-6,7,9,10,17,18,20,21-octahidro. El procesado es el mismo, el tiempo de reacción se reduce a 2 horas y el rendimiento se incrementa a 610 mg.

#### EJEMPLO 2

m-sulfobenczoato de 9-fluor-16  $\alpha$  -metil-11  $\beta$  ,17,21-trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona - 21-sodio

Una suspensión de 400 mg de ácido m-sulfobenzóico (sal disódica) en 20 ml de acetona seca, se agita a temperatura ambiente mientras se añade una solución de 500 mg de dexametasona-21-tricloro-metilsulfonato en 10 ml de acetona comprobándose que la reacción se ha completado, después de 20 horas, por cromatografía de capa delgada. El reflujo de la mezcla puede acortar el tiempo a 4 horas, pero hace que los productos sean amarillentos.

Una vez finalizada la reacción, la mezcla se añade a una solución saturada, agitada y enfriada (5°C), de cloruro sódico en 50 ml de agua, y 10 ml de diclorometano y los cristales obtenidos se separan, se lavan en el filtro con agua y se secan bajo vacío a 50°C. Con frecuencia el producto así obtenido es bastante puro si la reacción se efectúa a temperatura ambiente, pero, si es necesario, los cristales pueden ser recristalizados en metanol-agua. Rendimiento normal: 600 mg de producto puro.

B) El empleo de 2 mg de yoduro sódico como anteriormente, reduce el tiempo de reacción a 10 horas sin incrementar el rendimiento.

C) El empleo de 1 mg de la misma ciclodecina reduce el tiempo de reacción a 10 horas y no muestra otra mejora.

D) El uso de grandes cantidades de la ciclodecina puede mejorar el procesado y el tiempo de reacción solubilizando el éster formado el cual se puede separar directamente de la mezcla de reacción, después de filtrar el exceso de triclorometilsulfonato sódico, por adición cuidadosa de éter diisopropílico.

5.

EJEMPLO 3

10.

Fosfato de dexametasona-21-disodio

Fosfato de 9 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona-21-disodio

15.

A) A una mezcla de acetona (20 ml), fosfato disódico (400 mg) y ácido fosfórico al 100% (0,2 ml), mantenida a temperatura ambiente y agitada, se añade, gota a gota, sulfonato de dexametasona-21-triclorometilo (500 mg) en acetona (30 ml). Se continua la agitación y la reacción se deja durante la noche, tras lo cual se lleva a cabo la cromatografía de capa delgada hasta que deja de detectarse material de partida.

20.

La mezcla de reacción se añade entonces a una mezcla agitada y fría (5°C) de ácido clorhídrico diluido (50 ml) y cloruro de metileno (10 ml) y el sólido precipitado se separa por filtración, se lava con cloruro de metileno y agua en el filtro y se seca a 50°C bajo vacío.

25.

El sólido se recibe en metanol (10 ml), se neutraliza con hidróxido sódico metanólico, se filtra a través de celite y el líquido se precipita en éter diisopropílico agitado y enfriado. Los cristales micronizados obtenidos se filtran y se secan para producir el compuesto del título (510 mg)

30.

con una pureza superior al 98%.

5. B) La adición de unos cuantos cristales de yoduro potásico incrementar la velocidad y proporciona una placa de capa delgada clara pero sin mejorar grandemente el rendimiento.

C) La adición de ciclododecinas reduce el tiempo de reacción a 5 horas, pero no mejora el rendimiento.

EJEMPLO 4

Fosfato de betametasona-21-disodio

10. Fosfato de 9 $\alpha$ -fluor-16 $\beta$ -metil-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona-21-disodio.

15. A) Se procede exactamente igual que en el ejemplo 2, empleando las mismas cantidades de reactivos y sulfonato de betametasona-21-triclorometilo en lugar del otro isómero. El rendimiento en compuesto del título es casi el mismo y su pureza es igual.

B) La catalisis con yoduro potásico tiene los mismos efectos.

20. C) La catalisis con ciclododecinas tiene los mismos efectos.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA ESTERIFICAR CORTICOSTEROIDES; caracterizándose por lo siguiente:

30. te:

- 1.- Procedimiento para esterificar corticosteroides, caracterizado porque comprende someter a sustitución nucleofílica triclorometilsulfonatos en presencia de disolventes orgánicos y de catalizadores.
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente orgánico es acetona.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador es yoduro sódico u/o hexahidrociclododecinas.
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura ambiente.
- 5.- Procedimiento para esterificar corticosteroides, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
15. Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sola cara.

18 NOV. 1975

Madrid,

VILCO; Sciedad de Productos Químicos,  
Ltd., y D. JOSE LUIS CARDOSO PEREIRA.

J. GOMEZ AGES Y MOUET  
Firmados y Cuentas Firmadas

